

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° 207

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

*CARENCE EN ACIDE FOLIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE,
L'ALCOOLIQUE ET SOUS L'EFFET
DE CERTAINS MEDICAMENTS.*

par

M.^{elle} Francine BRICHARD

Née le 4 Décembre 1947 à Evreux - Eure -

Présentée et Soutenue Publiquement le 1.8. AVR. 1975...

Président: M.le Professeur MOREL.

S. P. E. P. S. CAEN.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

***CARENCE EN ACIDE FOLIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE,
L'ALCOOLIQUE ET SOUS L'EFFET
DE CERTAINS MEDICAMENTS.***

par

M.^{elle} Francine BRICHARD

Née le 4 Décembre 1947 à Evreux - Eure -

Présentée et Soutenue Publiquement le

Président: M.le Professeur MOREL.

S. P. E. P. S. CAEN.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE GENEVE

N°

Année 1925

THESE

Présentée

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Ordre de l'Etat)

CARACTÈRE ESSENTIEL DES LÉSIONS EN FERMES ENCEINTE



Par ALBERT R. SUTS, docteur

DE MÉDECINE

1925

M. RICHARD BRICHARD

Thèse présentée à l'Université de Genève le 15 Mars 1925

Présentée par le Docteur RICHARD BRICHARD

Président M. le Docteur MOREL

Imprimé à CAEN par S. P. E. P. S



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0037

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique Chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique Médicale
FOUCAULT	Pathologie Expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et Pathologie Chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique Médicale A
LEVY	Clinique Obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique Médicale Infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie Médicale
OLIVIER	Clinique Médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine Opératoire
ROUSSELOT	Anatomie Pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine Générale et Thérapeutique
VILLEY	Clinique Médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie Médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie - Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-Chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, Traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEUVE-MERY	Médecine Interne
BEZARD	Chirurgie Générale
DAVERNE	Electro-Radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie Générale
HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme LECACHEUX	Maladies Infectieuses
LECHEVALIER	Neurologie
LECOQ	Ophtalmologie
LEYMARIE	Biochimie Médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie Pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'Adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, Obstétrique
POTIER J.C.	Médecine Expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VERWAERDE	Thérapeutique
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé)

A MES PARENTS,

A PIERRE,

A MES SOEURS,

A MA GRAND-MERE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. MOREL,

PROFESSEUR DE BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE,

Qui a présidé cette Thèse,

Avec toute ma gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VALLA,

En témoignage de ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LECHEVALLIER,

Qui ont bien voulu participer au Jury.

PLAN

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	2
I - <u>GENERALITES</u>	3
A - BIOCHIMIE	3
B - SOURCES, BESOINS	5
C - METABOLISME	6
1) Absorption	
2) Transport	
3) Excrétion	
D - DOSAGES	8
1) Dosage microbiologique	
2) Clearance de l'Acide Folique	
3) le Figlu	
E - ROLES	10
1) Rôles métaboliques de l'acide folique	
2) Les rapports entre l'acide folique et la vitamine B ₁₂	
F - PATHOLOGIE DES CARENCES EN ACIDE FOLIQUE	14
1) Rappel	
2) Le diagnostic différentiel entre les carences en vitamine B ₁₂ et en acide folique	
3) Les causes des carences foliques	
G - TOXICITE	19
II - <u>LES CARENCES EN ACIDE FOLIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE</u>	20
A - LES CAUSES DE LA CARENCE FOLIQUE PENDANT LA GROSSESSE	22

1) Carence d'apport	
a) cause socio-économique	
b) erreur diététique	
2) Malabsorption	
3) Troubles du métabolisme	
4) Accroissement des besoins	
a) les stéroïdes	
b) besoins du fœtus	
B - LES TESTS DIAGNOSTIQUES DE LA CARENCE EN ACIDE FOLIQUE	24
C - LES CONSEQUENCES SUR LA CROISSANCE DES CELLULES	25
1) Conséquences sur les PN	
2) Conséquences sur les GR : l'anémie mégaloblastique	
3) Conséquences sur la cytologie vaginale	
D - LES CONSEQUENCES OBSTETRICALES	26
1) Décollement placentaire et hémorragies	
2) Toxémie gravidique	
3) Avortements spontanés	
4) Malformations fœtales	
5) Petit poids de naissance	
III - <u>LA CARENCE EN ACIDE FOLIQUE CHEZ L'ALCOOLIQUE</u>	31
A - SA FREQUENCE	31
B - L'ABSENCE DE RELATIONS AVEC L'ETAT HEPATIQUE OU L'ANEMIE	31
C - LES CAUSES DE LA CARENCE FOLIQUE	32
1) Augmentation des besoins et carence d'apport	
2) Troubles de l'absorption	
3) Stockage hépatique défectueux	
D - COMMENT L'ALCOOL AGIT-IL SUR L'HEMATOPOIESE?	35
IV - <u>LES CARENCES EN ACIDE FOLIQUE DUE A CERTAINS MEDICAMENTS</u>	38
A - LES ANTIEPILEPTIQUES	38
B - LE TMP-SMZ	42
C - UN ANTIFOLIQUE : LE MTX	44
CONCLUSION	46
BIBLIOGRAPHIE	48

LES CARENCES EN ACIDE FOLIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE,
L'ALCOOLIQUE ET SOUS L'EFFET DE CERTAINS MEDICAMENTS.

- oOo -

Francine BRICHARD

INTRODUCTION

Il nous a paru intéressant d'étudier la carence folique dans :

- la grossesse,
- l'alcoolisme,
- certaines thérapeutiques :
 - . les anticonvulsivants,
 - . le TMP - SMZ,
 - . le méthotrexate*, un antifolique.

En effet, la carence folique est fréquemment rencontrée par le médecin dans ces cas, et une meilleure connaissance de celle-ci permet au médecin d'en prévenir les conséquences.

Ces trois cas sont intéressants à étudier à cause, non seulement de leur fréquence dans la clientèle du médecin, mais aussi du lien avec l'acide folique que nous espérons créer dans l'esprit du praticien, tant il est vrai que devant une anémie on risque de méconnaître l'étiologie de la carence folique si l'on n'y pense pas systématiquement..

Nous étudierons d'abord les caractères généraux de l'acide folique, c'est-à-dire sa biochimie : structure, absorption, métabolisme, rôles et la pathologie de la carence folique, puis le mécanisme et les effets de la carence folique dans les trois cas précités.

- oOo -

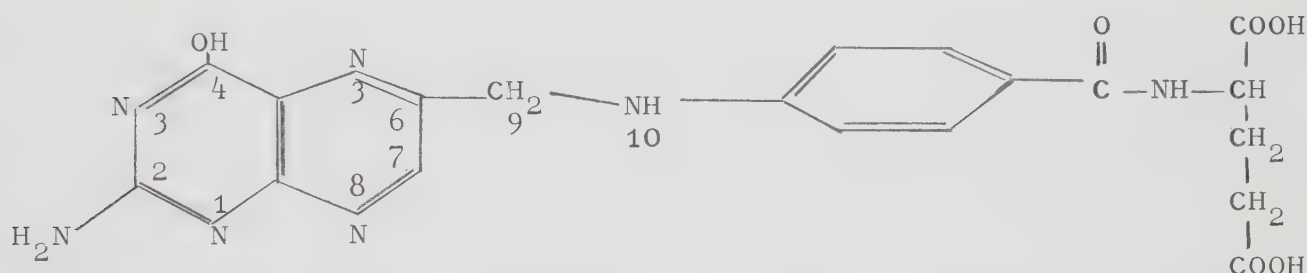
HISTORIQUE (33.18)

- 1930-8 : Lucy WILLS étudie en Inde une anémie macrocytaire, survenant surtout pendant la grossesse et curable par une préparation à base de levure. C'est le "Will's factor".
- 1940 : SNELL et PETERSON constatent que deux bactéries : *Lactobacillus Casei* ainsi que *Streptococcus foecalis* ont besoin, pour survivre, d'une substance qui se trouve dans la levure et le foie. C'est le "L. Casei factor" ou vitamine Bc (c de chicken).
- 1941 : MITCHELL nomme "acide folique" une substance extraite de l'épinard et d'autres légumes verts et qui est un facteur de croissance pour *S. foecalis*. La même année HUTCHINGS découvre l'identité de l'acide folique et des substances suivantes : Will's factor, vitamine Bc ou L. Casei factor.
- 1945 : Une équipe américaine, de l'American Cyanamid Co, réalise la synthèse de l'acide ptéroylglutamique. On l'emploie comme traitement de l'anémie mégaloblastique. On effectue la synthèse de ses dérivés : acide ptéroyl-di, triglutamique.
- 1947 : SAUBERLICH et BAUMANN isolent l'acide folinique, facteur de croissance pour *Pediococcus cerevisiae*.

- I - GENERALITES SUR L'ACIDE FOLIQUE

A - BIOCHIMIE DE L'ACIDE FOLIQUE

L'acide folique ou acide pteroylglutamique (APG) fait partie des vitamines du groupe B. C'est la vitamine B₉. Sa formule est développée dans la figure suivante :



Formule développée de l'acide folique,

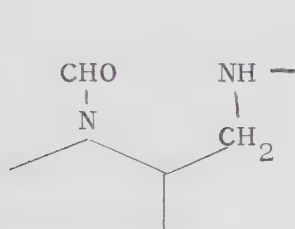
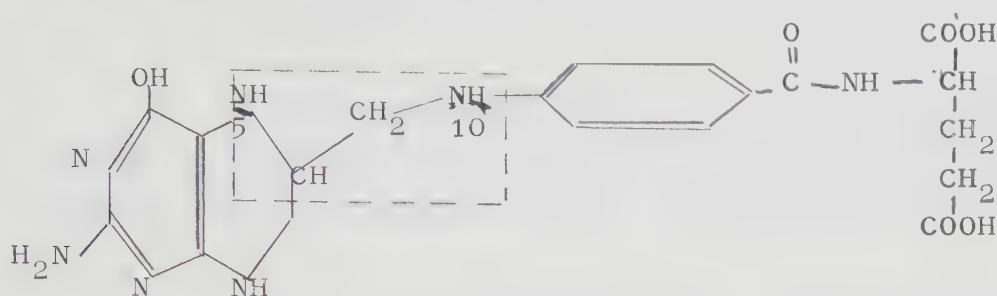
L'acide folique lui-même n'est pas biologiquement actif. Il doit d'abord être réduit. Cette réduction s'effectue en deux étapes, sous l'influence d'un double système enzymatique, lié à NADPH (nicotinamide adéniné dinucléotide phosphate): la folate réductase et la dihydrofolate réductase.

L'acide folique est d'abord transformé en acide dihydrofolique (FH₂) par fixation de deux atomes d' H₂ en 7 et 8 ; une nouvelle hydrogénation en 5 et 6 aboutit à la formation de l'acide tétrahydrofolique (FH₄).

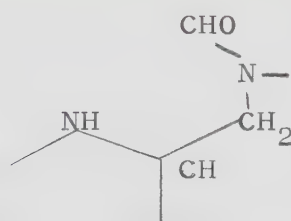
Dans la figure suivante nous indiquons la formule de FH₄ et de 6 de ses dérivés qui constituent les groupements actifs de nombreux enzymes intervenant dans le transfert des

radicaux monocarbonés.

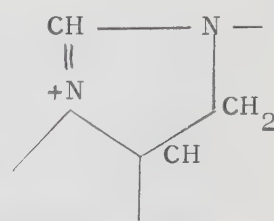
Les conjugués de l'acide folique sont formés par liaison peptidique entre un nombre n ($n \leq 6$) d'acides glutamiques et l'acide glutamique de l'APG (11).



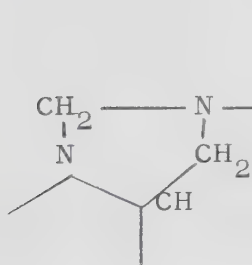
Acide N_5 formyl FH_4



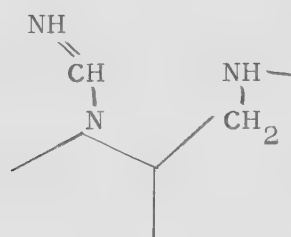
Acide N_{10} formyl FH_4



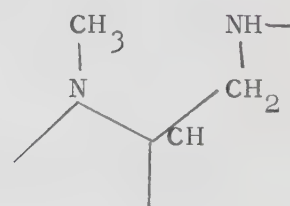
Acide N_5 N_{10} méthé-
nyl FH_4



Acide N_5 N_{10} méthy-
lène FH_4



Acide N_5 formimino
 FH_4



Acide N_5 méthyl FH_4

FORMULE DEVELOPPEE DE FH_4 ET DE SES DERIVES

B - SOURCES - BESOINS

L'acide folique est présent dans beaucoup d'aliments : foie - laitue - épinards - endives - brocolis (72).

Les levures en contiennent beaucoup.

La forme des folates naturels n'est pas l'acide folique ou APG, mais ses dérivés réduits, les ptéroylpolyglutamates, essentiellement les N_5 formyltétrahydrofolates (101).

Les folates contenus dans l'alimentation ne sont pas toujours absorbables chez l'homme (72).

On distingue les folates "libres" (utilisables par L. Casei sans prétraitement par la conjugase : acides ptéroylmonoglutamique, di et tri-glutamique) et absorbables, et les folates "totaux" (utilisables par L. Casei seulement après traitement par la conjugase : composés polyglutamiques), dont une partie seulement est absorbable.

La préparation des aliments influe sur la quantité de folates qu'ils renferment : ainsi, une cuisson excessive, l'oxydation, les détruisent. On les protège par l'acide ascorbique pour doser leur teneur en folates.

Les réserves totales de l'organisme en folates sont évaluées à 5 - 12 mg.

Le besoin quotidien minimal est de 50 γ d'acide folique libre (72, 43, 14, 39).

C'est la dose d'APG qui entraîne une réponse hématologique chez un malade ayant une anémie mégalo-blastique.

Apports quotidiens recommandés d'acide folique libre :

- chez l'adulte :	200 γ	
- chez l'enfant :	100 γ	
- chez le nourrisson :	40 - 60 γ	
- chez la femme enceinte :	400 γ	(72)

La teneur moyenne en composés foliques d'un régime ordinaire est peu précise, de l'ordre de 700 γ/ jour (101).

C - METABOLISME

1) Absorption

Elle se situe au niveau de l'intestin grêle proximal (101). Cette absorption s'effectue par un transport actif à travers le duodénum et le jéjunum (5) aux doses physiologiques (101 - 41).

Le phénomène est passif, de diffusion, pour les grosses quantités, s'étend à toute la longueur de l'intestion grêle (41).

Malgré l'existence d'une synthèse bactérienne de folates qui a lieu dans le colon, bien peu de folates synthétisés sont absorbés, étant donné l'éloignement du site d'absorption (11).

Les polyglutamates sont dégradés pour la majeure partie en formes plus simples (monoglutamates (41) au niveau de la cellule muqueuse intestinale par l'intermédiaire d'une conjugase (101).

Pourtant, des polyglutamates auraient été retrouvés dans le sérum (5).

Les monoglutamates sont-ils absorbés tels quels avec réduction

et méthylation dans le foie ou subissent-ils ces transformations avant le passage dans le sang portal, dans la cellule intestinale ? (101 - 59 - 5).

La conjugase est présente dans de nombreux tissus : foie, pancréas, rein, cerveau, et aussi dans l'intestin grêle (75).

L'inhibition de la conjugase s'effectue par l'intermédiaire de la diphénylhydantoïne et des contraceptifs oraux, parmi d'autres (5).

2) Transport

65 % des folates sériques sont liés à une protéine (11), comme suit (62) :

- 40 % avec l' α_2 macroglobuline,
- 33 % avec la transférine,
- le reste avec l'albumine.

Cette répartition varie :

- . chez la femme enceinte,
- . chez le sujet recevant de la diphénylhydantoïne.

Si on étudie la répartition sérique de l'acide folique marqué, on voit que les folates sont distribués dans tous les tissus. Les réserves de folates (5 - 10 mg) se trouvent pour la moitié dans le foie, sous forme de 5 méthyl FH_4 (principal folate du plasma).

Ces réserves en folates ne durent qu'un peu plus d'un mois, en cas de carence d'apport (celles en B_{12} , plusieurs années (40)).

3) Excrétion

Elle est urinaire.

Chez les sujets normaux, avec un régime moyen, elle est de 1 à 10 μ / jour (40).

D - DOSAGE

Il existe trois méthodes de dosage :

- le dosage microbiologique,
- la clearance de l'acide folique,
- le dosage de l'acide formiminoglutamique ou Figlu.

1) Le dosage microbiologique

C'est la méthode la plus sûre.

Elle consiste à employer des cultures de bactéries dont la croissance dépend du taux de vitamine présent dans le milieu (102). Le germe utilisé ne peut pas synthétiser les folates, alors que ceux-ci sont indispensables à sa croissance.

On réalise une courbe étalon en mesurant la densité optique d'un milieu de culture témoin. A l'aide de cette courbe, on calcule la concentration en folates du sérum à étudier (75). Les 2 souches les plus fréquemment utilisées sont le *Lactobacillus Casei* qui dose l'acide folique sous presque toutes ses formes et le *Streptococcus Foecalis* qui dose les formes libres (non conjuguées) des folates sauf le N_5 méthyl FH_4 et qui est dix fois moins sensible que *L. Casei* (6).

Diverses précautions sont à prendre pour le dosage (75) :

- verrerie très propre,
- pas d'antibiotique donnés au malade depuis au moins 4 jours avant le prélèvement, bien que certains antibiotiques

- ne semblent pas avoir d'action sur la croissance de L. Casei (83), ni de foie de poulet ou de boeuf (78).
- ne pas provoquer d'hémolyse car les hématies renferment 10 fois plus de folates que le sérum.
- adjonction d'eau ascorbée pour éviter l'oxydation des folates (75 - 28).

A CAEN, on utilise la méthode aseptique d'HERBERT et ZALUSKY, modifiée par HARPER.

Les valeurs normales vont de 5 à 15 $\mu\text{g/ml}$ (75).

Avec L. Casei, si le taux est :

- . > 5 ng/ml : normal,
- . entre 3 et 5 ng/ml : déficit probable, non certain,
- . < 3 ng/ml : déficit certain (23).

Il est intéressant de connaître les taux de folates des érythrocytes. Par exemple, en cas de carence en vitamine B₁₂, le taux sérique des folates est élevé, tandis que le taux érythrocytaire est abaissé.

On détermine celui-ci par le dosage des folates du sang total et du sérum, d'après la formule :

- Folates des érythrocytes :

$$\frac{\text{Folates du sang total} - \text{folates du sérum}}{\text{ml érythrocytes} / \text{ml sang}} + \text{folates du sérum}$$

La teneur moyenne des GR est 207, 6 $\pm$ 59,6 μg (52).

2) La clearance de l'acide folique injecté par voie veineuse

En cas de carence en vitamine, on assiste à une baisse très rapide du taux sanguin de celle-ci (23).

3) Test à l'histidine (FIGLU)

Il consiste, après administration per os d'une dose de charge d'histidine, à mesurer l'excrétion urinaire dans les 12 ou 24 heures qui suivent, de l'acide formiminoglutamique non métabolisé. La carence en acide folique entraîne un blocage de la transformation de l'histidine en acide glutamique, avec élimination excessive de FIGLU, les taux normaux étant inférieurs à 20 mg/24 heures.

E - ROLES

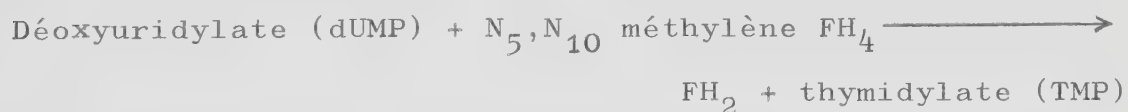
1) Roles métaboliques de l'acide folique

L'acide folique catalyse les réactions avec transport de radicaux monocarbonés, servant d'accepteur puis de donneur de ceux-ci.

a) Synthèse de l'ADN

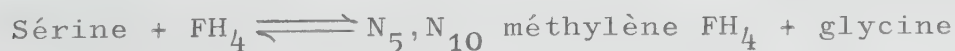
A la base des manifestations cliniques et biologiques de la carence folique, se trouve la diminution de la synthèse de l'ADN qui affecte particulièrement les tissus se renouvelant rapidement. Cette diminution de la synthèse de l'ADN est probablement due à une réduction de la synthèse du thymidylate, puisque les folates sont nécessaires à la méthylation du déoxyuridate (dU) en thymidylate sous la forme du coenzyme 5, 10 méthylène FH_4 (48).

Synthèse du thymidylate (11 - 99) :

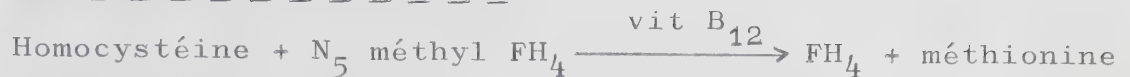


d'où biosynthèse du nucléotide pyrimidique et de l'ADN.

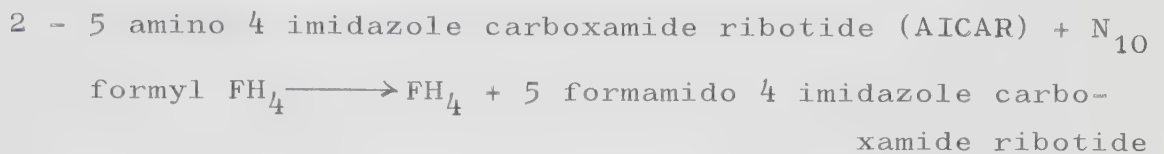
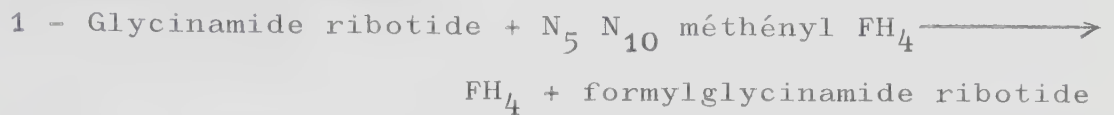
b) Transformation de la sérine en glycine



d) Synthèse de la méthionine



e) Synthèse de la purine



Dans une culture de moëlle normale, la déoxyuridine (dU) entre dans la chaîne des réactions :



et diminue (à 10 % des valeurs de contrôle) l'incorporation au DNA de la thymidine marquée (3 HTdR) ajoutée à la culture. Si cet effet suppressif du dU est diminué (augmentation du taux d'incorporation supérieur à 10 %) il existe une carence en acide folique. C'est un test sensible de la carence en acide folique (94).

2) Les rapports entre l'acide folique et la vitamine B₁₂

Il y a complémentarité d'action entre la B₁₂, l'acide folique et la pyridoxine (94).

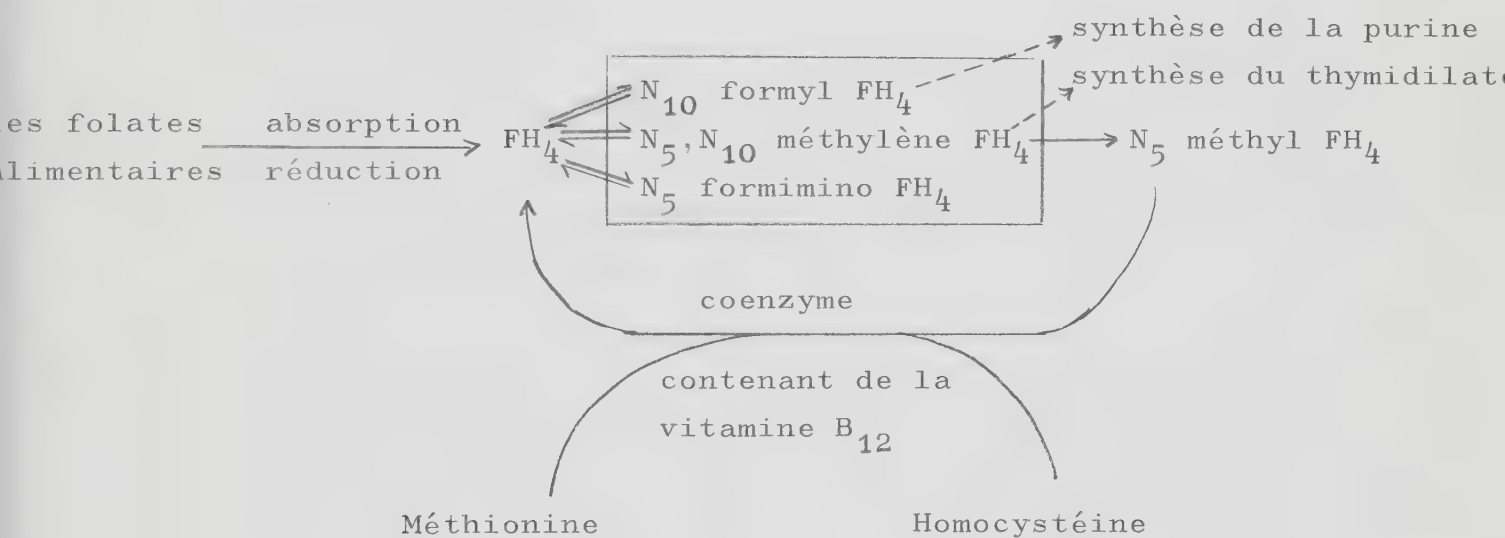
Dans l'anémie de BIERMER, le taux des folates sériques est élevé, celui des globules rouges bas et le FIGLU est augmenté.

D'autre part, l'anémie mégaloblastique par carence en vitamine B₁₂ est corrigée par une dose infime de vitamine B₁₂, forte d'APG, l'anémie mégaloblastique par carence en APG est corrigée inversement par une dose infime d'APG, forte de vitamine B₁₂.

En cas de carence en vitamine B₁₂, qui permet la libération du FH₄, par transfert du groupement méthyl du 5 méthyl FH₄ à l'homocystéine avec formation de méthionine, les 5 méthyl FH₄ s'accumulent, "pris au piège", réduisant ainsi le pool du FH₄ disponible, d'où carence de la synthèse du DNA (29).

En effet, l'accumulation du méthyl FH₄ provoque la diminution de la teneur des tissus en FH₄, formyl FH₄ et méthylène FH₄ entraînant la baisse de la biosynthèse du DNA (d'où la mégalo-blastose) et des autres réactions où interviennent ces coenzymes foliques (29).

Cette hypothèse a suivi les travaux de BUCHANAN, NORONHA et SILVERMAN, HERBERT et ZALUSKY, JOHNS et BERTINO, et plus récemment de BLAKLEY.



Relations entre les coenzymes foliques et la biosynthèse de la méthionine (50).

En cas de carence folique, une diminution du taux de vitamine B₁₂ majore la mégalo-blastose ; dans des cultures de moëlle de malades carencés en vitamine B₁₂ et ayant un taux normal ou augmenté d'acide folique, l'incorporation du dU dans la

thymine du DNA, qui est altérée, est corrigée partiellement par de la vitamine B₁₂, complètement par de l'acide folique (92).

Mais, malgré toutes ces données en faveur de l'hypothèse d'une prise au piège des méthyl FH₄ dans le foie des mammifères, on n'a pas écarté l'idée qu'il existe une réaction de méthylation de l'homocystéine indépendante de la vitamine B₁₂.

Ainsi FOSTER a fourni un début de preuve de son existence dans le foie humain et WANG l'a mise en évidence dans le foie du rat (70).

Par ailleurs, on a démontré que l'acide folinique est transformé en 5 méthyl FH₄ lors de son passage à travers la cellule intestinale et que, si on fait ingérer de l'acide folinique, qui est donc l'équivalent pour les tissus du 5 méthyl FH₄, à un malade porteur d'une anémie de Biermer, il se produit rapidement une crise réticulocytaire. On en déduit qu'il existe un second enzyme méthyltransférase, indépendant de la vitamine B₁₂, ce qui va contre l'hypothèse de la "prise au piège" des 5 méthyl FH₄ (96).

Une conséquence de la relation entre vitamine B₁₂ et acide folique : la nécessité d'un diagnostic correct avant tout traitement. En effet, dans l'anémie de Biermer, le traitement par les folates, bien que satisfaisant sur le plan hématologique, est dangereux, car il peut aggraver les lésions neurologiques. En effet, la vitamine B₁₂ a un rôle neurologique indépendant de sa fonction dans l'hématopoïèse.

F - PATHOLOGIE DES CARENCES EN ACIDE FOLIQUE

1) Rappel

Les signes cliniques de la carences groupent :

- L'anémie

pâleur extrême parfois, avec dyspnée, tachycardie, teint jaunâtre dû à un subictère hémolytique.

- les troubles digestifs

glossite (langue lisse, rouge, dépapillée, douloureuse), diarrhée et douleurs épigastriques.

- les troubles neuropsychiques

- . neurologiques : la dégénérescence combinée, subaiguë de la moëlle, avec troubles de la sensibilité profonde et troubles de la série pyramidale est exceptionnelle.
- . psychiques : irritabilité, troubles de la mémoire, tristesse, culpabilité, états dépressifs qui peuvent être graves, parfois épisodes délirants, démence, réversible par l'acide folique, retard mental dans le cas d'un trouble congénital du métabolisme de l'acide folique (69 - 82).

Les signes paracliniques mettent en évidence :

- dans le sang :

- . une anémie d'intensité variable, avec anisocytose, macrocytose. Les globules rouges ont des contours irréguliers, en poire, en raquette. Une carence en fer associée, surtout en cas d'étiologie nutritionnelle peut modifier l'aspect du sang, avec même parfois deux catégories de globules rouges : macrocytes, microcytes hypochromes.
- . une leucopénie modérée avec neutropénie. Les polynucléaires neutrophiles ont un noyau hypersegmenté. L'indice moyen des lobes (lobe average) constitue un critère d'insuffisance folique.

- dans la moëlle :

On constate la présence d'une lignée rouge anormale : la

lignée mégaloblastique : promégaloblastes, mégaloblastes, mégaloctes. Le mégaloblast peut être défini comme une cellule nucléée de la lignée rouge qui présente une taille importante et un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, avec noyau jeune, à chromatine finement perlée, cytoplasme plus âgé. La lignée blanche comporte des anomalies sous la forme de métamyélocytes volumineux à noyaux très contournés (7 - 14).

Séquence d'apparition des signes

Les anomalies sont le plus souvent simultanées dans le sang (macrocytose) et la moëlle (mégaloblastose) mais elles peuvent être dissociées (en ce cas c'est généralement l'anomalie médullaire qui est la plus nette ou la plus précoce) (68).

HERBERT a proposé le schéma suivant d'ordre d'apparition des symptômes : carence folique nutritionnelle expérimentale

Carence folique nutritionnelle expérimentale chez l'homme :
séquence d'apparition des symptômes biochimique et hématologique (43)

(baisse des folates sériques ($< 3 \text{ ng/ml}$))

22 j.

Hypersegmentation (moyenne des lobes $> 3,35$)

49 j.

Augmentation du Figlu urinaire

95 j.

Baisse des folates globulaires

123 j. ($< 20 \text{ ng/ml}$)

macroovalocytose (franche)

127 j.

mégaloblastose médullaire (franche)

135 j.

anémie

137 j.
Hb $< 14 \text{ g\%}$ GR $< 4,6 \times 10^6$
20 semaines

4 6 8 10 12 14 16 18 20 semaines

S'il existe ou non un syndrome neurologique propre à la carence folique est un point qui soulève beaucoup de discussions.

Pour HERBERT (40) contrairement à la carence en vitamine B₁₂, la carence en acide folique ne comporte pas de signes neurologiques d'atteinte de la moëlle. Et il note que la vitamine B₁₂ est sélectivement exclue du LCR, alors que l'acide folique y est sélectivement concentré (40 - 43). Le système nerveux serait capable de retenir les folates selon ses besoins, même en cas de carence.

Par contre GRANT, en 1965, rapporte 7 observations de neuropathie par carence folique : 3 cas de neuropathie périphérique à prédominance sensitive, 4 cas de syndromes médullaires spastiques à prédominance motrice, mais avec un déficit proprioceptif de type cordonal postérieur dans deux observations.

FLEMING et DADA observent en 1966, 7 cas de neuropathie : 4 myélopathies spastiques avec déficit cordonal postérieur, 2 neuropathies périphériques et une hémiparésie (22 - 93).

LE PRISE et BOUTIN rapportent, en 1974, le cas d'une sclérose combinée de la moëlle par carence en acide folique (76).

2) Le diagnostic différentiel entre les carences en vitamine B₁₂ et en acide folique

Les dosages de vitamine B₁₂ et d'acide folique sont diminués respectivement dans les 2 carences, mais dans la carence folique, le taux de vitamine B₁₂ est souvent bas.

Le diagnostic d'une carence en vitamine B₁₂ peut reposer sur le tubage gastrique après stimulation par l'histamine, le test de SHILLING.

Le diagnostic différentiel fait appel aussi aux tests thérapeutiques : on administre une vitamine à dose physiologique :

17/j de B₁₂ ou 50-100 7/J d'acide folique

et on observe une augmentation de la réticulocytose sanguine dans le cas où l'on a donné la vitamine qui faisait défaut (des doses fortes peuvent entraîner une rémission hématologique non spécifique) (43 - 102).

3) Les causes de carences foliques

Elles sont regroupées dans le tableau ci-après :
(66 - 68 - 40 - 10 - 94 - 14 - 81 - 33 - 102).

Défauts d'apport	vieillards, pauvreté, troubles psychiques, graves, gastrectomie, alcoolisme chronique, nouveaux-nés nourris au lait de chèvre.
Malabsorption	Sprue, maladie coeliaque, résection intestinale étendue, diverticulose jéjunale, syndrome de l'anse aveugle, maladie de WHIPPLE, sclérodermie, amylose, syndrome carcinoïde, entérite post-radiothérapique, parasitose en particulier lambliaze, artérite mésentérique, traitement prolongé par la néomycine.
Pertes excessives	Hémodialyses répétées.
Besoins augmentés	Grossesse, lactation, prématurité (réserves faibles, besoins élevés), anémies hémolytiques (surtout congénitales : microsphérocytose héréditaire, thalassémie, drépanocytose, porphyrie érythropoïétique, aussi acquises : anémies hémolytiques avec auto AC, maladie de MARCHIAFAVA-MICHELLI), myélosclérose, myélomatose, polycythémie, anémie à sidéroblastes, leucémies, cancers, réticuloses.
Antagonistes et drogues apparentées	méthotrexate, 6 mercaptopurine, pyriméthamine, triméthoprim, nitrofurantoïne, triam-térène, sulfamides, cyclosérine, anticonvulsivants : Hydantoïne seul ou associé au phénobarbital, primidone.
Circonstances diverses	. tuberculose, . maladie de CROHN, . arthrite rhumatoïde, . dermatoses.

La mégaloblastose par carence nutritionnelle en folates est rare en France, mais fréquente sous les Tropiques, d'autant que s'y associent d'autres facteurs : la grossesse, la croissance, les cancers, les anémies hémolytiques, les infections, les parasites (40).

La malabsorption de l'acide folique est rarement isolée, mais s'intègre dans un tableau clinique et biologique de malabsorption.

Schématiquement, les lésions anatomiques du grêle entraînent une avitaminose B₁₂, les lésions pariétales une carence folique (10).

Dans les maladies rhumatismales, la carence folique est due entre autres facteurs à un accroissement des besoins : les stéroïdes stimulent l'érythropoïèse, les salicylés entraînent des saignements gastro-intestinaux, les membranes synoviales prolifèrent.

G - TOXICITE

L'acide folique n'est pas toxique aux doses courantes. Mais le Dr HUNTER rapporte en 1970 qu'une dose de 15 mg/jour d'acide folique a des effets toxiques sur des sujets volontaires, en bonne santé. Il reste à démontrer que l'acide folique entraîne une baisse et même une inhibition de la réduction de l'acide folique en FH₄ avec ses conséquences sur la multiplication cellulaire (8).

- II - LES CARENCES EN ACIDE FOLIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE

L'anémie est fréquente au cours de la grossesse ; elle existe chez 10 à 15 % des femmes enceintes. Ses 2 causes principales, en dehors des hémorragies, sont la carence martiale, la plus fréquente, et le déficit en acide folique. Les 2 déficits sont souvent associés et la mégaloblastose de la carence en folates peut être absente lorsqu'un déficit en fer coexiste (plus de 30 % des cas) et n'apparaître qu'après la correction de la carence martiale (23).

Il existe une corrélation entre les folates sériques et l'hémoglobine et le fer sérique maternels (100).

D'autre part, selon certains auteurs, le groupe sanguin A prédisposerait à l'anémie mégaloblastique de la grossesse, ce qui est contesté par d'autres (32 - 77).

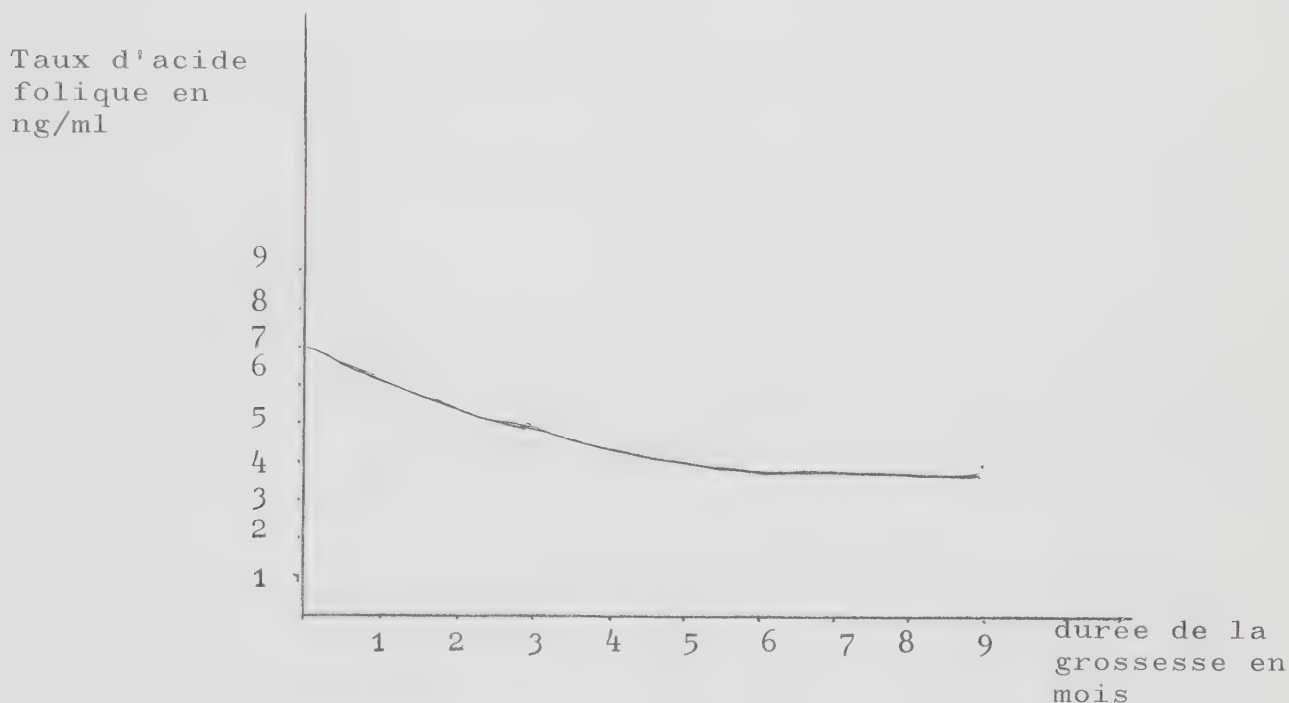
L'anémie mégaloblastique au cours de la grossesse est d'une fréquence très variable selon les différents auteurs et les statistiques, variant de 0,01 à 5 % (23). Les facteurs favorisants sont :

- les grossesses multiples (x 3)
- la gemellarité (x 8), la coexistence d'une hémoglobino-
pathie,
- la sous-alimentation, la malabsorption (10).

Selon CHANARIN, 96 % des mégaloblastoses surviennent

après la 30ème semaine et 80 fois sur 100 chez la multipare, surtout à partir de la 3ème grossesse.

Le taux des folates sériques diminue progressivement pendant la grossesse, selon le schéma (23 - 19) :



A CAEN, on a effectué le dosage des folates sériques de 101 femmes enceintes, entre les 2ème et 3ème mois de grossesses, en bonne santé et ayant, semble-t-il, une alimentation équilibrée. Voici les résultats :

- . 17 ont des taux inférieurs à 3 ng
- . 30 ont des taux compris entre 3 et 5 ng
dont 11 sont inférieurs à 4 ng
- . 54 ont des taux normaux.

En conclusion, sur les 101 femmes, 28 (17 < 3 et 11 < 4 ng) peuvent présenter une anémie au cours du troisième trimestre (75).

2) Malabsorption

Selon CHANARIN, l'absorption d'acide folique après épreuve de charge orale est moins rapide chez la femme enceinte que non enceinte (18 - 53). Cette malabsorption provient d'un mécanisme encore inconnu déclenché par la grossesse. Il est à noter d'autres manifestations de malabsorption : l'augmentation du taux des graisses dans les selles (20 % des grossesses compliquées de mégalo-blastose) et réduction du volume du suc gastrique dans 30 % des grossesses accompagnées de déficits en folates (18). De même, on trouve un aplatissement de 40 % de la courbe d'HPO après ingestion de glucose. Pour d'autres, en dehors des stéatorrhées, les troubles de l'absorption digestive des folates au cours de la grossesse sont improbables (23).

Les sécrétions hormonales accrues n'altèrent pas l'absorption des ptéroylpolyglutamates (60).

3) Troubles du métabolisme

Selon BALES et GILES, il pourrait y avoir blocage de la transformation :



SWANBORG et ANBERG font un parallèle entre l'ictère bénin gravidique récidivant et la carence folique de la grossesse : dans les 2 cas c'est la quantité importante d'oestrogènes sécrétés qui perturbe le métabolisme hépatique de l'acide folique dans un cas, de la bilirubine dans l'autre (53).

MARTIN trouve que l'excrétion d'oestrone diminue chez les sujets en état de carence folique (89 - 63).

Par ailleurs, la clearance rénale moyenne des folates est 100 pour 100 plus élevée chez la femme enceinte que non enceinte, d'après HYTTEN et LEITCH (27).

4) Accroissement des besoins

Ils sont multipliés par 3 (48).

a) Les stéroïdes

Vu la grande quantité de stéroïdes produite, la fonction de coenzyme des folates est très utilisée (18 - 87).

b) Les besoins du fœtus

Les besoins du fœtus et du trophoblaste s'ajoutent à ceux de la mère, surtout dans la 2ème moitié de la grossesse (18).

Le taux sérique des folates du nouveau-né est 5 fois plus élevé que celui de la mère (40).

Le problème des besoins en acide folique est plus aigu encore, dans le cas des femmes ayant des grossesses nombreuses et rapprochées et des grossesses gémellaires.

Il y a une relation étroite entre la courbe pondérale du fœtus, la clearance de l'acide folique et le taux des folates sanguins au cours de la grossesse normale.

B - LES TESTS DIAGNOSTICS DE LA CARENCE EN ACIDE FOLIQUE

On utilise les mêmes tests qu'ailleurs mais le test du FIGLU est sujet à caution. Il suscite des controverses :

- Pour HIBBARD, en 1960, il est très bon.
- Pour CHANARIN, il traduit davantage une transformation du métabolisme de l'histidine qu'une carence en acide folique (18 - 53).

En effet, l'histidinurie est augmentée chez la femme enceinte

sous l'effet d'un accroissement de la filtration glomérulaire de l'histidine, de 20 % à 40 % de la dose d'histidine absorbée (16) et d'une diminution de sa réabsorption tubulaire (102).

Selon EDELSTEIN, la valeur du FIGLU varie avec l'âge de la grossesse. Il est valable en fin de grossesse, mais ne l'est pas au début.

Pour d'autres auteurs, si l'on compare tous les tests de carence folique (mégaloblastose médullaire, FIGLU urinaire, dosage micro-biologique, clearance plasmatique) le FIGLU urinaire apparaît le plus fiable et le plus sensible (87).

On utilise encore d'autres tests de carence folique : les modifications morphologiques provoquées par la carence : le pourcentage élevé de polynucléaires polynucléés dans le sang (lobe average) est un signe précoce de carence, de même que les modifications de la cytologie vaginale (12).

C - LES CONSEQUENCES SUR LA CROISSANCE DES CELLULES

1) Conséquences sur les polynucléaires

Le lobe average chez une femme enceinte normale est de $2,90 \pm 0,36$. On parle d'hypersegmentation au-delà de 3,6.

2) Conséquences sur les globules rouges : l'anémie mégaloblastique

Elle réalise en quelques semaines un tableau clinique grave avec pâleur, asthénie, essoufflement, troubles digestifs (18 - 61).

Parmi les difficultés du diagnostic, il faut signaler la possibilité de carence martiale associée avec absence de mégaloblastose franche (18).

3) Conséquences sur les cellules vaginales

VAN NIEKERK constate en 1962 et 1966, dans un groupe de 43 femmes enceintes bantou carencées en acide folique, les modifications de la cytologie vaginale suivantes :

1. Noyau augmenté de volume,
2. Cytoplasme vacuolisé,
3. Existence de noyaux multinucléés,
4. Noyaux anormaux où la chromatine est en motte,
et la membrane nucléaire trop plissée,
5. Polynucléaires altérés.

KITAY constate chez 80 % des femmes d'un groupe de patientes ayant une mégalo blastose médullaire, la présence d'une cellule vaginale spéciale, la "cellule F.D.". Ces modifications cytologiques sont contemporaines de celles des noyaux des polynucléaires dans le sang ; elles sont intéressantes à un double point de vue :

- par leur valeur diagnostique de la carence en acide folique au cours de la grossesse ;
- en permettant de mieux interpréter les aspects pré-cancéreux du col pendant la grossesse (18).

D - LES CONSEQUENCES OBSTETRICALES

Ce sont les faits les moins certains. On peut toutefois citer : le décollement placentaire et les hémorragies, la toxémie gravidique, l'avortement spontané, les malformations fœtales et le petit poids de naissance.

1) Décollement placentaire et hémorragies

Selon HIBBARD et ses Collaborateurs, les femmes porteuses d'une mégalo blastose médullaire sont 5 fois plus exposées

au DPPNI (décollement prématuré du placenta normalement inséré) ; la carence folique entraverait la croissance du trophoblaste au début de la grossesse, d'où une mauvaise insertion placentaire (53).

Pour STREIFF et LITTLE, 94 % des femmes présentant un DPPNI ont une insuffisance folique (seulement 18 % des femmes enceintes témoins).

LILLIE montre que le traitement préventif par l'acide folinique diminue aussi bien la fréquence de certaines complications hémorragiques que celle de l'anémie mégaloblastique (18).

En conclusion de plusieurs cas étudiés, certains auteurs trouvent une relation constante entre décollement placentaire et carence folique (46).

Chez 20 patientes présentant des hémorragies du 3ème trimestre, la carence folique est 3 fois $\frac{1}{2}$ plus fréquente que chez les patientes sans complications obstétricales (88).

HIBBARD constate que les hémorragies surviennent 8 fois plus souvent au cours des anémies mégaloblastiques qu'au cours des grossesses sans anémie. De nombreux auteurs combattent cette hypothèse :

GILES ne pense pas que la fréquence des hémorragies au cours des anémies mégaloblastiques et normoblastiques soit différente (23).

Il montre aussi que, sur 335 cas d'anémie mégaloblastique, 5 % seulement présentent une hémorragie obstétricale.

GATENBY, de même, sur 100 cas de carence folique au cours de la grossesse, ne note pas d'augmentation nette des accidents hémorragiques obstétricaux.

De ces opinions contradictoires, on peut seulement conclure que la carence folique est un élément prédisposant au DPPNI (18).

2) Toxémie gravidique (18 - 32)

Parmi 36 femmes toxémiques, STONES découvre 22 carencées en folates.

Selon GATENBIE et LILLIE, toxémie et carence folique sont souvent associées pendant la grossesse ; sur 100 femmes présentant une anémie mégaloblastique, 14 sont atteintes du syndrome toxémique : hypertension, oedèmes, protéinurie.

GILES et SCHUTTLEWORTH rapportent 13,3 % des cas de toxémie parmi les patientes ayant une mégaloblastose médullaire (53).

STONES, sans lier les deux affections par une relation de cause à effet, explique cette association par un facteur étiologique commun.

3) Avortements spontanés

HIBBARD, en dosant le FIGLU urinaire chez des patientes ayant présenté un avortement spontané constate une carence folique 4 fois plus fréquemment que chez des femmes enceintes normales au même âge de grossesse. Pour 2 avortements spontanés consécutifs, 40 % des femmes concernées étaient carencées en folates. Il explique ce fait par une nidation défectueuse due à la carence folique.

D'autre part, si des patientes ayant eu des avortements à répétition sont traitées par l'acide folique au début d'une nouvelle grossesse, celle-ci va jusqu'au terme.

Enfin, THIERSCH a utilisé l'aminoptérine, anti-acide folique, pour réaliser des avortements thérapeutiques.

Par contre, pour STREIFF, LITTLE et CHANARIN, les taux sériques des folates des patientes ayant eu un avortement spontané ne sont pas différents de ceux d'un groupe témoin (18).

4) Malformations foetales

Il est établi que la carence en acide folique est tératogène chez l'animal.

Il existe semble-t-il une relation significative entre les malformations foetales et la carence folique maternelle (47).

THIERSCH, après avoir réalisé un avortement thérapeutique par l'aminoptérine, constate chez l'embryon de très nombreuses malformations.

MEADOV relève une proportion beaucoup plus grande de division palatine et de bec de lièvre chez les nourrissons nés de mères traitées par les antiépileptiques que chez les autres nourrissons. Or ces médicaments sont des antagonistes structuraux de l'acide folique.

HIBBARD met en évidence une élévation anormale du FIGLU urinaire au cours des grossesses qui se terminent par l'accouchement d'un nouveau-né mal formé (18).

5) Petit poids de naissance

ELLIOTT rapporte en 1970 que 10⁴ grossesses où les conditions d'une carence folique étaient réunies, ont donné naissance à des enfants de petit poids. De plus, s'il traite préventivement d'autres femmes, dès le début de leur grossesse, par 15 mg/jour d'acide folique, le poids de naissance de l'enfant augmente ainsi que celui du placenta et la quantité de liquide amniotique.

Par contre, DUMONT et THOULEN, en 1970, n'établissent pas de rapport entre carence folique et faible poids de naissance (18 - 77 - 19) ni d'autres auteurs (51 - 100) : ainsi, KARLIN et DUMONT dosant les folates sériques quelques jours après l'accouchement chez les mères d'enfants hypotrophiques et d'enfants normaux n'ont trouvé aucune corrélation entre le taux des folates et le poids des enfants.

Le traitement consiste en 20 mg/jour d'acide folique. La crise réticulocytaire (10 à 20 % de réticulocytes) survient vers le 6ème jour. Le gain en hématies atteint 500 000 par ml de sang et par semaine. Le traitement est continué 2 mois après le retour à la normale de l'état hématologique.

Certains auteurs, en raison de la consommation accrue des folates au cours de la grossesse, préconisent d'administrer systématiquement à toute femme enceinte 5 mg/j d'acide folique (3).

De toute façon, au troisième trimestre de la grossesse, l'apport quotidien minimal doit être de 200 et même 400 γ. (2 - 98).

- oOo -

- III - LA CARENCE EN ACIDE FOLIQUE CHEZ L'ALCOOLIQUE

De multiples études cliniques confirment que le déficit folique est courant chez l'alcoolique chronique mais qu'il est sans rapport avec l'atteinte hépatique (4).

A - LA FREQUENCE DU DEFICIT FOLIQUE CHEZ LES ALCOOLIQUES CHRONIQUES

Le déficit a été mis en évidence par plusieurs auteurs. Pour les folates sériques, il atteint 51 % des 88 malades étudiés (4). Ce pourcentage est inférieur à celui de CARTER (91 %), mais supérieur à ceux de LEEVY (44 à 47 %), LAROCHE (33 %) ou DELLER (26 %) ; (57 - 71). Les taux sériques des folates chez les malades alcooliques sont significativement plus bas que ceux d'un groupe témoin : $5,2 \pm 4,27$ contre $17,75 \pm 8,15$ ng/ml (30).

Les avis divergent : certains ont trouvé une relation entre les taux sériques abaissés d'acide folique et une absorption excessive de vins et spiritueux (21), d'autres constatent que les taux sériques des folates d'un groupe d'alcooliques ne diffèrent pas significativement de ceux d'un groupe témoin (97).

B - L'ABSENCE DE RELATIONS AVEC L'ETAT HEPATIQUE OU L'ANEMIE

De même que PALIARD et LAROCHE, BEL constate l'indépendance entre le déficit folique et l'anémie chez les cirrhotiques. Par contre, selon DELLER, il existe une corrélation entre les taux sériques abaissés d'acide folique et la présence d'une

anémie macrocytaire mégalo-blastique (21).

Comme KLIBSTEIN, LAROCHE ou LEEVY, BEL n'a pu établir de relation entre le degré de l'atteinte hépatique et la carence folique (4 - 97).

En effet, il n'y a pas de rapport entre la diminution de l'activité folique sérique et le degré de l'atteinte biologique et des altérations histologiques du foie.

On en déduit que, si la carence folique accompagne souvent l'intoxication alcoolique, elle n'est pas pour autant une conséquence des lésions hépatiques (57).

C - LES CAUSES DE LA CARENCE FOLIQUE

1) Augmentation des besoins et carence d'apport

Les besoins en folates du cirrhotique sont augmentés pour l'hématopoïèse. De plus il existe chez lui un accroissement de la synthèse hépatique de l'ADN (LEEY) ; alors que, l'apport étant insuffisant, ses besoins en folates ne sont couverts que pour un mois.

De plus, l'alcoolique réduit souvent son alimentation qui contient des folates au profit du vin (HERBERT, LEEVY, BOUND - 4 - 21). Il est à remarquer que la bière est riche en folates, que les vins et spiritueux en contiennent peu, et que le whisky en est dépourvu (21).

D'autres causes de carence folique peuvent intervenir : hémorragie, hémolyse, qui sont souvent associées à la cirrhose (21).

2) Troubles de l'absorption

L'alcool bloquerait sélectivement l'absorption de l'acide

folique, selon HERBERT (4) ; ce que d'autres auteurs contestent (49 - 35). Certains estiment que la carence folique est due à l'alcool absorbé et que l'absorption intestinale de l'acide folique n'est perturbée que dans les cas où l'intoxication est récente. HALSTED et ses Collaborateurs ont montré, à l'aide de l'acide folique marqué au tritium que la courbe d'absorption de l'acide folique redevient normale une semaine après l'arrêt de l'intoxication alcoolique. Mais ce n'est pas la règle, car l'alcool peut créer des lésions de la muqueuse digestive lentes à régresser (56).

On fait ingérer à 23 alcooliques chroniques une dose standard d'acide folique marqué et d'alcool, et on constate que l'ingestion prolongée d'alcool entrave l'absorption de l'acide folique mais que l'abstinence la corrige : les taux plasmatiques de radio-activité sont diminués chez les alcooliques ayant absorbé de l'alcool il y a peu de temps, mais non chez les alcooliques qui sont abstinents depuis au moins une semaine. On remarque que, pendant cette même période d'alcoolisme les courbes d'absorption de D-xylose et des graisses sont normales, ce qui suggère que la malabsorption est sélective pour l'acide folique (35).

Par contre, HALSTED montre que la carence folique créée par le régime et l'alcool aboutit à une diminution de l'absorption d'acide folique marqué, d'eau, de sodium, de glucose et de D-xylose.

EICHNER et Collaborateurs mettent en évidence le fait qu'on peut créer une carence folique en 3 semaines, en associant un régime pauvre en folates à l'ingestion d'alcool, tandis qu'il faut 5 à 10 semaines quand l'expérience ne comporte pas d'alcool (34).

On observe chez les alcooliques ayant une mégaloblastose sévère des lésions histologiques du duodéno-jéjunum : les mitoses dans les cryptes sont diminuées, il y a hypertrophie des cellules des cryptes et des villosités. Le nombre

des cellules de la lamina propria est augmenté et il existe parfois un raccourcissement des villosités. Quand la mégalo-loblastose est moins importante les lésions sont du même type, mais de moindre degré (45).

3) Stockage hépatique défectueux

L'enzyme dihydrofolate réductase serait soit inhibée directement par l'alcool, selon SULLIVAN, soit non synthétisée par le foie, selon KNOWLES, soit rendue inactive par l'existence d'autres carences vitaminiques, en particulier des vitamines du groupe B, selon LEEVY (4).

Si l'on soumet 2 sujets alcooliques chroniques, qui ont des taux sériques de folates différents, à un régime pauvre en folates et contenant de l'alcool, on constate que le taux sérique des folates baisse rapidement chez les 2 sujets, remonte quand on arrête temporairement l'alcool et diminue à nouveau quand on le reprend. Une anémie mégaloblastique par carence folique s'installe en 3 semaines chez le sujet qui avait au départ un taux sérique de folates faible, mais n'apparaît pas chez le sujet qui avait des réserves de folates normales, comme l'indiquait son taux sérique de folates élevé, au début de l'expérience. Ainsi, la chute du taux sérique des folates déclenchée par l'alcool n'est pas due apparemment à une baisse des réserves de folates.

Il est probable, d'après des expériences in vitro, que l'alcool empêche la libération du N_5 méthyl FH_4 à partir des réserves et entrave donc l'utilisation des stocks de folates (26).

Des biopsies hépatiques percutanées chez des malades ayant absorbé 15 onces de Whisky par jour pendant 5 jours ne montrent pas d'altération de l'activité enzymatique de la dihydrofolate réductase (90).

Peut-être l'alcool interfère-t-il sur le métabolisme des

folates par le biais de la combinaison des folates avec l'alcool déshydrogénase hépatique (44).

Les conséquences de la carence folique chez l'alcoolique consistent avant tout en une anémie. Mais le rôle joué par la carence folique dans l'apparition de l'anémie chez le cirrhotique est difficile à apprécier. En effet, de multiples facteurs peuvent être en cause : hémorragies microscopiques, hémolyses, hémodilution, troubles de l'absorption des sels minéraux, carences en vitamines B₁₂ et E, carences protidiques. Dans les cas d'anémie mégaloblastiques, qui sont rares, il est sûr que les taux d'acide folique sériques sont très abaissés. Mais chez le cirrhotique, ces anémies sont très rares. On peut seulement espérer, devant une anémie avec carence folique et en l'absence d'une cause évidente, que l'apport d'acide folique corrigera l'anémie (56).

D - COMMENT L'ALCOOL AGIT-IL SUR L'HEMATOPOIESE ?

Un effet toxique de l'alcool sur la moëlle est suggéré par la mise en évidence chez quelques alcooliques d'une vacuolisation des précurseurs des globules rouges avec diminution de l'utilisation du fer radioactif et présence de sidéroblastes en anneaux (26).

HERBERT et SULLIVAN montrent que le blocage de l'hématopoïèse qui survient chez des malades carencés en folates, consommant beaucoup d'alcool et ne recevant que la dose minimale d'acide folique, peut être surmonté par de plus fortes doses de folates ou par la cessation de l'ingestion d'alcool. L'aspect de la moëlle de chaque malade passe de normoblastique à mégaloblastique dans un laps de temps de 4 à 10 jours après le début de l'ingestion d'alcool. Or, la maturation médullaire de-

mande à peu près 7 jours (de la cellule souche au globule rouge mûr). Le temps de transformation de la moëlle de 4 à 10 jours est compatible avec l'hypothèse selon laquelle l'alcool exerce son effet toxique au niveau des cellules souches. Cependant, la chute rapide du nombre des réticulocytes observée, qui suit le début de l'ingestion d'alcool, suggère qu'il agit aussi sur les cellules plus mûres que les cellules souches. On ne peut pas préciser s'il s'agit d'un effet direct de l'alcool sur l'hématopoïèse ou secondaire à une altération du métabolisme des folates (90).

L'anémie mégaloblastique de l'alcoolique passe par 5 stades :

1er Stade

Les besoins en folates dépassent les apports. L'alcoolique absorbe régulièrement de l'alcool et restreint son alimentation.

2ème stade

Transformation mégaloblastique de la moëlle 1 à 3 semaines après le début de l'ingestion d'alcool.

3ème stade

Transformation sidéroblastique de la moëlle due à une carence en pyridoxine. Les sidéroblastes ont une forme d'anneau.

4ème stade

Réparation précocce : il survient quand l'absorption d'alcool est arrêtée ou lorsque l'alimentation est devenue normale. La moëlle perd son apparence mégaloblastique. Les réticulocytes augmentent dans le sang périphérique.

5ème stade

Réparation tardive. Il apparaît 5 à 10 jours après l'arrêt de l'alcool et ressemble à une réaction secondaire à une hémolyse tant la réticulocytose sanguine et l'hyperplasie médullaire sont importantes (25).

En cas de maladie chronique du foie, le taux sérique des folates ne reflète pas précisément les réserves en folates, car il s'élève en cas de carence en vitamine B₁₂ associée (21).

De même, l'excrétion du FIGLU n'est pas un critère fidèle de carence folique (21).

La carence folique de l'alcoolique est aisément corrigible par une alimentation renfermant suffisamment de folates ou l'administration d'acide folique, en veillant à éliminer au préalable une carence en vitamine B₁₂, ce qui n'est pas facile dans le cas d'une cirrhose (21).

- oOo -

- IV - LA CARENCE EN ACIDE FOLIQUE DUE A CERTAINS MEDICAMENTS

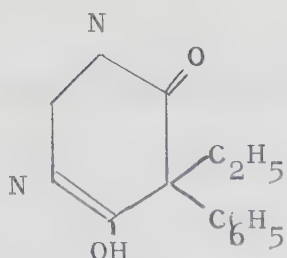
A - LES ANTIEPILEPTIQUES

HAWKINS et MEYNELL, en examinant 159 épileptiques trouvent une macrocytose sanguine chez 45 % de ceux qui reçoivent du diphénylhydantoïne (DPH) et du phénobarbital, 27 % de ceux qui reçoivent seulement du DPH et 34 % de ceux qui reçoivent seulement du phénobarbital (33).

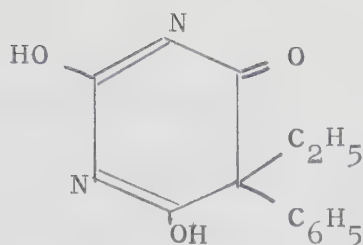
WARTER et ses Collaborateurs, à l'occasion d'un cas mortel, ont relevé 76 cas dans la littérature, la plupart (30) secondaires à un traitement mixte DPH + phénobarbital. 8 autres sont observés avec l'association du DPH à un autre anticonvulsivant et 5 autres avec le DPH seul. Au total, celui-ci semble impliqué dans 43 cas sur 76, alors que la Primidone ne l'est que dans 25, mais les barbituriques dans 49 (81).

FLEXNER et HARTMAN soulignent la rareté du fait en regard du grand nombre d'épileptiques traités depuis plus de 20 ans dans le monde entier (81).

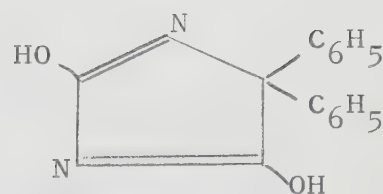
On met en parallèle les noyaux pyrimidines de l'APG d'un côté, de la primidone et du phénobarbital de l'autre, tandis que le DPH a un noyau hydantoïne (33).



Primidone



Phénobarbital



DPH

Le délai d'apparition de l'anémie mégaloblastique chez des épileptiques qui ont une carence folique est variable : entre 10 semaines et 20 ans, en moyenne, il est de plusieurs mois ou de quelques années (10). Parfois, ils peuvent vivre des années sans aucun signe d'anémie mégaloblastique (91).

Sur le plan clinique, outre l'anémie, les signes associés sont l'hypertrophie gingivale, signe direct d'intoxication chronique par les hydantoïnes, les ulcérations buccales et les signes hémorragiques ; il n'y a jamais d'atteinte neurologique.

Sur le plan biologique, des examens systématiques ont montré que la mégaloblastose est rare mais qu'une tendance à la macrocytose est fréquente chez les épileptiques traités (45 % dans la série de HAWKINS et MEYNELL) et régresse sous acide folique.

Le traitement consiste à poursuivre la thérapeutique anticomitiale et à prescrire de l'acide folique à dose suffisante et indéfiniment (10).

La recherche d'une étiologie met parfois en évidence une malnutrition associée ou une grossesse (10). Chez les femmes enceintes épileptiques traitées, la proportion d'anémies mégaloblastiques est bien plus importante que chez les femmes enceintes non épileptiques (36).

Diverses hypothèses sont proposées :

La plus ancienne, celle de GIRWOOD et LENMAN, établit un rapprochement entre le noyau pyrimidine de la primidone (ou du phénobarbital) et celui du noyau ptéridine de l'acide folique. Cependant, le DPH n'a qu'une relation structurale plus éloignée.

D'autre part, de nombreuses expériences microbiologiques n'ont jamais réussi à mettre en évidence l'action antifolique attribuée aux antiépileptiques (81 - 85).

Il y aurait, selon certains auteurs, une action faiblement compétitive des anticomitiaux qui bloquerait la transformation du 5,10 méthényl FH_4 en 5 méthyl FH_4 . Les taux sériques bas mesurés au lactobacillus casei qui dose surtout le 5 méthyl FH_4 constituent un argument en faveur de cette hypothèse. L'action compétitive du phénobarbital s'exercerait grâce à son cycle pyrimidine et cette drogue freinerait in vitro la croissance d'*Escherichia coli* K₁₂, cette inhibition étant levée par l'Uracile, la cytosine et la thymine alors que les acides orotiques et orotidyliques restent sans effet. L'acide barbiturique bloquerait donc la transformation de l'acide orotidylique en acide uridylique, mais on comprend mal alors l'action thérapeutique de l'acide folique qui agit à un stade métabolique plus tardif. Enfin, la Primidone freinerait la croissance de *Crithidia fasciculata* et d'*Escherichia coli* L, qui dépend de la synthèse de thymine et thymidine. Le freinage est levé, soit par l'acide folique, soit par des ptéridines non conjuguées.

Donc, les antiépileptiques auraient une action antimétabolique peu puissante.

L'étude du LCR montre que le taux des folates y est abaissé par les 3 antiépileptiques précités (79).

HAMFELT et WILLMANNS montrent en 1965, en étudiant les effets du phénobarbital, du DPH et de la Primidone sur 3 enzymes impliqués dans le métabolisme de l'acide folique (dihydrofolate réductase, 5,10 méthylène FH_4 déshydrogénase et FH_4 formylase)

que ces médicaments ne les inhibent pas.

La deuxième hypothèse avancée par ALBAHARY et Collaborateurs consiste en l'inhibition de la Bc conjugase par les anticonvulsivants, comme on observe dans les enzymopathies congénitales.

Ceci expliquerait que de très faibles doses d'acide folique (libre) suffisent à corriger les troubles alors même que le traitement anticonvulsivant est poursuivi (81 - 73 - 91 - 31 - 24 - 1).

Cependant, certains auteurs trouvent que l'absorption des polyglutamates est normale en présence d'anticonvulsivants (54).

Une autre hypothèse sur l'étiologie de la carence folique a été proposée :

les antiépileptiques induiraient la mise en activité des enzymes des microsomes hépatiques, qui les métaboliseraient. Comme l'acide folique est nécessaire à l'hydroxylation de ces médicaments, l'administration prolongée d'antiépileptiques entraînerait une déplétion en folates (65).

Par ailleurs, des études ont montré que l'effet anticonvulsivant du phénobarbital était réduit chez les animaux nourris avec un supplément de folates.

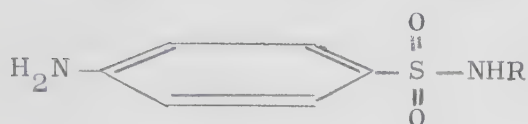
Selon certains auteurs, l'acide folique augmenterait la fréquence des crises épileptiques (CHANARIN, LAIDLAW, LOUGHBRIDGE, MOLLIN, en 1960, REYNOLDS en 1967 - 85 - 20).

CHANARIN et ses Collaborateurs décrivent un cas d'anémie mégaloblastique où l'administration d'acide folique fut accompagnée à 2 reprises d'une crise épileptique (73). Il faut donc faire attention dans l'administration d'acide folique aux épileptiques recevant du phénobarbital (69).

Au contraire, certains ne trouvent aucune contre-indication à donner des folates systématiquement à ces malades étant donné qu'il n'y a aucun effet, selon eux, sur la fréquence des crises ou le fonctionnement mental (91).

B - LE SULFAMETHOXAZOLE - TREMETHOPRIME (TMP - SMZ).

Nous rappelons que les sulfamides sont des analogues structuraux de l'acide p-aminobenzoïque, par inhibition compétitive, ils empêchent l'incorporation normale d'acide p-aminobenzoïque lors de la formation de l'acide folique à partir de ses éléments constitutifs.



Un Sulfamide



Acide p - aminobenzoïque

Le SMZ (5 méthyl 3sulfanilamidoisoxazole) agit donc sur la synthèse de l'acide folique, en la bloquant par inhibition compétitive avec le PAB. Les bactéries doivent effectuer cette synthèse à la différence des cellules des êtres supérieurs. L'effet du SMZ est donc bactériostatique (et réversible par un excès de PAB) et nul chez les êtres supérieurs. La TMP (2-4 diaminobenzylpyrimidine) bloque l'utilisation de l'acide folique, en inhibant la réaction $FH_2 \longrightarrow FH_4$ par combinaison irréversible avec la FH_2 réductase. La TMP forme une liaison très forte avec la FH_2 réductase d'E. coli, très faible avec l'humaine (50 000 à 100 000 fois moins) d'où son utilisation comme antibactérien chez l'homme (67).

Des expériences de culture de moëlle humaine montrent que la TMP, en concentration suffisante, inhibe l'enzyme dihydrofolate réductase ce qui diminue la méthylation du déoxyuridylate (dU) en thymidylate. Cet effet est réversible par l'acide folinique et non par l'acide folique (84).

Voici les conclusions des expériences de WHITMAN :

"chez 10 volontaires, une dose de 1 g/j de TMP a été administrée. Les premiers troubles du métabolisme de l'acide folique furent

décelés biologiquement 17 jours après, sans traduction clinique. Le traitement a été bien toléré pendant 4 semaines et si des troubles plus marqués apparaissent alors, ils ne furent pas majorés après 6 mois de traitement" (67).

EDWARDS décrit des modifications hématologiques chez un malade sous traitement de longue durée par l'association TMP-SMZ : "Un homme de 62 ans présente une anémie ferriprive qui est rapidement guérie par le traitement. Il reçoit 2 comprimés de TMP-SMZ 2 fois par jour pendant 12 mois pour une bronchite chronique. Après 5 mois, des anomalies hématologiques sont observées au niveau du sang périphérique (polychromasie, anisocytose, poïkilocytose) et de la moëlle osseuse (magaloblastose et grands métamyélocytes). L'hémogramme s'améliore après administration d'acide folinique mais la normalisation fut incomplète. Celle-ci n'intervint qu'après arrêt de l'administration du TMP, le SMZ continuant à être administré seul" (58).

Les dosages d'acide folique, chez le sujet sain, au cours d'un traitement par la TMP montrent des perturbations dans le métabolisme folique décelables au bout de 17 jours, importantes au bout de 4 semaines de traitement, guère plus au bout de 6 mois, la dose utilisée étant le triple de la dose standard. Le même auteur précise que, pour des doses un peu inférieures aux doses usuelles (200 mg au lieu de 320 mg), il n'est pas observé de modifications significatives du taux de l'acide folique après 13 semaines d'administration (58).

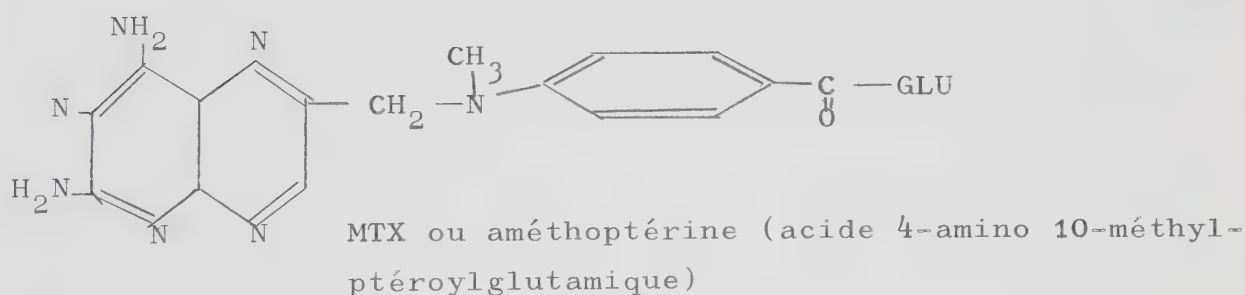
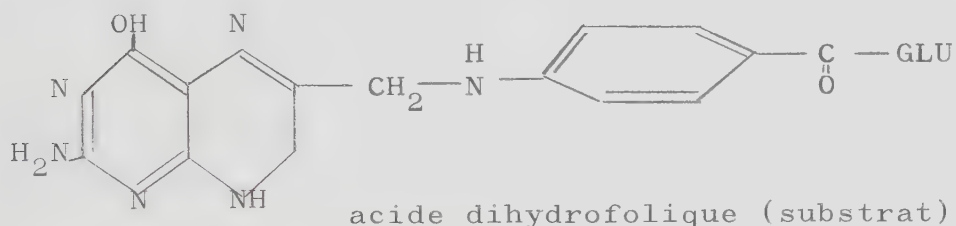
In vitro, la dose thérapeutique de TMP (160 mg 2 fois par jour) n'entraîne que de faibles modifications de la méthylation du dU. Quand la dose est 10 fois plus forte, les modifications sont plus importantes. Malgré tout, la marge de sécurité est étroite, surtout chez les malades ayant une alimentation déficiente ou un mauvais fonctionnement rénal (84).

La majeure partie des troubles hématologiques rencontrés le

sont chez des sujets présentant un déficit latent ou confirmé en acide folique (58).

C - UN ANTIFOLIQUE : LE METHOTREXATE (MTX)

Les antifoliques (MTX en particulier) sont utilisés comme antimétaboliques et agissent en inhibant la réduction de FH_2 en FH_4 par blocage enzymatique de la dihydrofolate réductase. La structure du MTX est voisine de celle de l'acide folique. Le MTX se lie à la dihydrofolate réductase, ce qui a la même conséquence qu'une carence d'apport en folates. L'effet le plus manifeste du point de vue biochimique est la diminution de synthèse de la thymidine (10 - 9 - 95).



L'affinité du MTX pour la dihydrofolate réductase est environ 10^5 fois plus grande que celle du dihydrofolate (86).

Au cours d'un traitement antileucémique par le MTX, on assiste à une excrétion excessive de FIGLU et la clearance de l'acide folique est retardée (10).

L'usage antimétabolique du MTX nécessite souvent d'aller jusqu'à l'apparition de signes toxiques dus à la carence folique, qui sont par ordre d'apparition :

- . des lésions buccales apparaissant après plusieurs jours, semaines ou mois de traitement. Ce sont des ulcérations douloureuses des joues, lèvres, palais.
- . ensuite des ulcérations du tube digestif avec douleurs abdominales, vomissements, diarrhée.
- . puis des signes de dépression médullaire, avec chute progressive des leucocytes et des plaquettes dans le sang, tendance hémorragique, anémie et fièvre. La moëlle osseuse est pauvre, et renferme des mégalo blasts caractéristiques.

D'autres effets moins courants sont notés : sensibilité aux infections, alopécie, hyperpigmentation. Donnée dans le premier trimestre d'une grossesse, le MTX peut entraîner des anomalies et la mort fœtales (11).

L'acide folinique s'oppose aux effets du MTX d'une manière compétitive aussi bien in vitro que in vivo.

Aux premiers signes de toxicité, la prise de MTX est suspendue et on administre 10 mg d'acide folinique en IM pendant plusieurs jours. Généralement, le retour à la normale survient en 3 à 10 jours après l'arrêt du traitement, mais les signes toxiques peuvent être irréversibles.

- oOo -

- CONCLUSION -

Au cours de cette étude, nous avons recherché dans la littérature, les connaissances actuelles sur les causes, les mécanismes, la fréquence des carences en acide folique dans 3 circonstances fréquentes pour le médecin :

- la grossesse,
- l'intoxication éthylique,
- la thérapeutique de longue durée par :
 - . les anticonvulsivants,
 - . TMP - SMZ,
 - . le méthotrexate.

De l'ensemble de cette étude il ressort que, malgré quelques divergences, l'ensemble des auteurs s'accordent à reconnaître :

- Dans la grossesse : une diminution fréquente du taux des folates même si il n'y a pas toujours d'anémie, accompagnée souvent de conséquences obstétricales.
- De même dans l'intoxication éthylique, si l'anémie est rare, la baisse des folates est courante.
- Ainsi qu'au cours d'une thérapeutique par les anticonvulsivants et le méthotrexate, qui est en règle de longue durée ; les conséquences sanguines sont moins importantes pour le

TMP - SMZ car il est donné le plus souvent de façon brève.

Dans tous ces cas, on pourrait admettre la conduite à tenir suivante :

- pour la femme enceinte :
administration systématique d'acide folique, surtout si le milieu est défavorisé, la grossesse gémellaire.
- pour l'intoxication éthylique :
l'établissement d'une surveillance au point de vue formule sanguine et taux des folates.
- pour les anticonvulsivants :
ne pas donner systématiquement d'acide folique mais surveiller de près la formule sanguine de même pour le méthotrexate et le TMP - SMZ.

On souhaite que les médecins, prévenus, soient attentifs aux accidents possibles et fassent des examens répétés.

Il faut surtout se méfier lorsqu'il y a association des causes de carence folique : ex. grossesse plus traitement antiépileptique.

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1 - ALBAHARY C. - AUBURTIN P. - MARTIN S. -
Anémies mégaloblastiques médicamenteuses.
La Presse Médicale, 1959, 67, 57, 2134-6
- 2 - ALPERIN J.B. - HUTCHINSON H.T. - LEVIN W.C. et Coll. -
Studies of folic acid requirements in megaloblastic
anaemia of pregnancy.
Arch. Intern. Méd., 1966, 117, 681
- 3 - ANDRE R. - NAJMAN A. -
Interprétation des anémies de la grossesse.
Sem. Hop. Paris - 1969, 10, 2306-12
- 4 - BEL A. - CHRAIM Y. - KARLIN R. et Coll. -
L'activité folique sanguine au cours des cirrhoses
et chez l'alcoolique chronique.
Le Journal de Médecine de Lyon, 1971, 471
- 5 - BERNSTEIN L.H. - GUTSTEIN S. - WEINES S. -
The absorption and malabsorption of folic acid and
its polyglutamates.
The Am. J. Méd., 1970, 48, 570-9
- 6 - BERTAUX O. - N'GUYEN CONG - VALENCIA R. -
Nette augmentation de la sensibilité de streptococcus
foecalis pour l'acide folique en présence du tampon
acétate. Application au dosage microbiologique de
l'acide folique.
Bull. de la Société de Chimie Biologique, 1968, 50,
10, 1864.

- 7 - BILSKI - PASQUIER -
Diagnostic clinique et hématologique des anémies
mégalo-blastiques de l'adulte.
La Revue du Praticien, 1966, 16, 14, 1917
- 8 - BLAIR J.A. -
Toxicity of folic acid.
The Lancet, 1914, 70, 360
- 9 - BLUM J.C. -
Rôle des analogues structuraux des tétrahydrofolates
dans l'analyse biochimique et applications thérapeu-
tiques.
Biologie Médicale, 1968, 57, 23, 43
- 10 - BOUSSER J. - ZITTOUN R. -
Les anémies mégalo-blastiques non biermériennes de
l'adulte.
La Revue du Praticien, 1966, 16, 1954-58
- 11 - BROWN E.B. -
Folic acid.
Drill's Pharmacology in Med. IVth Ed. 1971, 1074-9
et 1953, 8
- 12 - BUREAU J.P. - RITTER J. - BONHOMME J.S. -
Les anomalies du colpocytogramme au cours des ané-
mies par carence en acide folique.
La Nouvelle Revue Méd., 1973, 2, 24, 1601
- 13 - CARNEY W.P. -
Serum folate values in 423 psychiatric patients.
Brit. Med. J., 1967, 4, 512-6
- 14 - CHANARIN I. -
Aspects chimiques de la déficience en acide folique.
Nouvelle Revue Franc. d'Hématologie, 1965, 5, 5,
681-8

- 15 - CHANARIN I. - MOLLIN L. - ANDERSON B. -
Folic acid deficiency and the megaloblastic anemias.
Proc. Ryo. Soc. Med., 1958, 51, 757
- 16 - CHANARIN I. - ROTHMAN D. - WATSON-WILLIAMS E.J. -
Normal formiminoglutamic acid excretion in megaloblastic anemia in pregnancy.
The Lancet, 1963, 1068-72
- 17 - CHISHOLM M. - SHARP A.A. -
Figu excretion in anaemia of pregnancy.
Brit. Med. J., 1964, 2, 1366
- 18 - CRIMAIL P. -
Actualité de l'acide folique en gynécologie-obstétrique.
Rev. Franç. Gynéc., 1971, 66, 4, 245-56
- 19 - CRIMAIL P. et LEVY M. -
A propos d'une anémie gravidique par carence en acide folique.
Rev. Franç. Gynéc., 1972, 67, 10, 571-6
- 20 - DAVIS R.E. - WOODLIFF H.J. -
Folic acid deficiency in patients receiving anti-convulsivant drugs.
The Med. J. of Australia, 1971, 2, 1070
- 21 - DELLER D.J. - KIMBER C.L. - IBBOTSON R.N. -
Folic acid deficiency in cirrhosis of the liver.
Amer. J. Digest Dis., 1965, 10, 1, 35
- 22 - DEROT M. - CASTAIGNE P. - MOREL-MAROGER A. et Coll. -
Syndrome neurologique nutritionnel complexe réversible par administration d'acide folique.
Soc. Med. Hop. Paris, 1967, 118, 9, 867-74

- 23 - DREYFUS B. - BEUZARD Y. - SULTAN C. -
Grossesse et déficit en acide folique.
La Presse Médicale, 1968, 76, 24
- 24 - DRUSKIN M.S. - WALLEN M.H. - BONAGURA L. -
Anticonvulsivant associated megaloblastic anemia.
Nex Eng. J. Med., 1962, 267, 10, 483
- 25 - EICHNER E.R. - HILLMAN R.S. -
The evolution of anemia in alcoholic patients.
Amer. J. Med., 1971, 50, 218
- 26 - EICHNER E.R. - HILLMAN R.S. -
Effect of alcohol on serum folate level.
J. Clin. investigation, 1973, 52, 584-91
- 27 - FLEMING A.F. -
Urinary excretion of folate in pregnancy.
J. of Obst-Gynaec., 1972, 79, 916-20
- 28 - FLEMING A.F. - COMLEY L. - STENHOUSE N.S. -
Assay of serum and whole blood folate by a modified
aseptic addition technique.
Amer. J. of Clin. Nutrition, 1971, 24, 1257-64
- 29 - GAJDOS A. -
Biochimie de l'acide folique.
La Presse Médicale, 1971, 79, 48
- 30 - GARDNER A.J. -
Folates status of alcoholic in-patients.
Br. J. Addict., 1971, 66, 183-4
- 31 - GERSON C.D. - HEPNER G.W. - BROWN N. -
Inhibition by disphenylhydantoïn of folic acid
absorption in man.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 330

32 - GILES C. -

An account of 335 cases of megaloblastic anemia
of pregnancy and the puerperium.

J. Clin. Path., 1960, 19, 1

33 - GIRWOOD R.H. -

Folic acid its analogs and antagonists.

Advanc. Clin. Chem., 1960, 3, 235-97

34 - HALSTED C.H. - ROBLES E.A. - MEZEY E. -

Intestinal malabsorption in folate - deficient
alcoholics

Gastroenterology, 1973, 64, 526-32

35 - HALSTED C.H. - GRIGGS R.C. - HARRIS S. -

The effect of alcoholism on the absorption of folic
acid evaluated by plasma levels and urine excretion.

J. Lab. and Clin. Med., 1967, 69, 1, 116-31

36 - HAUSSEER E. -

L'anémie mégaloblastique due aux antiépileptiques.

Rev. Med.Suisse Romande, 1965, 85, 665

37 - HENRY M.P. - BRUNO - BERGUIGNAN M. -

Les carences en acide folique dans les maladies
nerveuses et mentales.

Bordeaux Med., 1969, 2, 6, 1481

38 - HERBERT V. -

History.

Goodman, 1414-5

39 - HERBERT V. -

Minimal daily adult folate requirement.

Arch. Intern. Med., 1962, 110, 649

- 40 - HERBERT V. -
Folic acid (pteroylglutamic acid).
The pharmacological basis of therapeutics.
IVth Ed., 1974, 1431-41
- 41 - HERBERT V. -
Absorption of vitamin B₁₂ and folic acid.
Progress in Gastroenterology, 1968, 54, 1, 110-5
- 42 - HERBERT V. -
Interrelations of vitamin B₁₂ and folic acid metabolism.
Goodman, 1416-7
- 43 - HERBERT V. -
Symposium of folic acid deficiency.
Proceedings of the royal society of medicine.
1964, 57, 377-84
- 44 - HERBERT V. - ZALUSKY R. - DAVIDSON C.S. -
Correlation of folate deficiency with alcoholism
and associated macrocytosis, anemia and liver disease.
Annals of Internal. Medicine, 1963, 58, 6, 977-87
- 45 - HERMOS J.A. - ADAMS W. - LIU Y.K. -
Mucosa of the small intestine in folate deficient
alcoholics.
Annals of internal medicine, 1972, 76, 957-65
- 46 - HIBBARD B.M. - HIBBARD E.D. -
Aetiological factors in abruptio placentae.
British Med. J., 1963, 2, 5370, 1430-6
- 47 - HIBBARD E. - SMITHELLS R.W. -
Folic acid metabolism and human embryopathy.
The Lancet, 1965, 1254

- 48 - HOFFBRAND A.V. - PETERS T.J. -
Recent advances in knowledge of clinical and
biochemical aspects of folate.
Scheiz Med. Wschr., 1970, 100 ; 1954-60
- 49 - JANDL J.H. - LEAR A.A. -
The metabolism of folic acid in cirrhosis.
Ann. Int. Med, 1956, 45, 1027-44
- 50 - JOHNS D.G. - BERTINO J.R. -
Folates and megaloblastic anemia : a review.
Clin. Pharmac. Therap., 1965, 6, 3, 372
- 51 - KARLIN R. - DUMONT M. -
Sur les variations des taux de folates, B₁₂ et
méthionine dans le sang des mères d'enfants hypo-
trophiques et d'enfants normaux.
Rev. Franç. Gynéc., 1970, 65, 9, 479-86
- 52 - KARLIN R. - HOURS C. - BERTOYE R. et Coll. -
Sur la teneur en folates du sérum sanguin, du sang
total et des hématies du sang humain.
Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie
1969, 163, 4, 881
- 53 - KITAY D.Z. -
Folic acid deficiency in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gyn., 1969, 104, 7, 1067-107
- 54 - KLIPSTEIN A.F. -
Subnormal serum folate and macrocytosis associated
with anticonvulsivant drug therapy.
Blood, 1964, 23, 1, 68-85
- 55 - KLIPSTEIN F.A. - SAMLOF F.M. -
Folate synthesis by intestinal bacteria.
Amer. J. Clin. Nutr., 1966, 19, 237-46



- 56 .. LANZKOWSKY P. -
Congenital malabsorption of folate.
The Amer. J. of Med., 1970, 48, 580-3
- 57 .. LAROCHE C. - NAVARRO J. - COSSON A. et Coll. -
L'activité folique sérique dans les hépatostéatoses,
et les cirrhoses éthyliques.
La Semaine des Hôpitaux, 1969, 10, 633-9
- 58 .. LAVOISIER P. -
A propos de l'activité de l'association SMZ - TMP
et de ses effets secondaires.
Thèse pour le Doctorat en Médecine - CAEN, 1973
- 59 - LEEMING R.J. - PORTMAN-GRAHAM H. - BLAIR J.A. -
The occurrence of folic acid in human blood serum
after small oral doses.
J. Clin. Path., 1972, 25, 491-3
- 60 - Mc LEAN F.W. - HEINE W. - HELD B. et Coll. -
Folic acid absorption in pregnancy : comparison
of the pteroyllopolylglutamate and pteroylmonoglutamate.
Blood, 1970, 5, 628-31
- 61 - MALINAS Y. -
Les frontières de l'anémie au cours de la grossesse.
Le Concours Médical, 1968, 90, 26
- 62 - MARKKANEN T. - PAJULAR L. - HIMANEN P. -
Serum folic acid activity in sephadex gell
chromatography.
J. Clin. Path., 1973, 26, 486-93
- 63 .. MARTIN J.D. - DAVIS R.E. - HÄHNEL R. -
Association of reduced urinary oestrone excretion
and low serum folic acid activity in pregnancy.
The Lancet, 1963, 716-7

- 64 - MARTIN R.H. - HARPER T.A. - KELSO W. -
Serum folic acid in recurrent abortions.
The Lancet, 1965, 670-2
- 65 - MAXWELL J.D. - HUNTER J. - STEWART D.A. et Coll. -
Folate deficiency after anticonvulsivant drugs :
an effect of hepatic enzyme induction ?
British Medical Journal, 1972, 297-9
- 66 - MOLLIN D.L. - HOFFBRAND A.Y. -
Les déficits en acide folique : mécanismes et
méthodes d'étude.
Progrès en Hématologie - Ed. Med. Flammarion, 1967,
35-62
- 67 - MOREL C. - FREYMUTH F. -
Triméthoprim - sulfaméthoxazole.
Ouest Médical, 1972, 25, 16, 1579-88
- 68 - NAJÉAN Y. -
Mécanismes et critères diagnostiques des anémies
mégalo-blastiques.
Le Concours Médical, 1973, 95, 49
- 69 - NEUBAUER M.D. -
Mental deterioration in epilepsy due to folate
deficiency.
Brit. Med. J., 1970, 2, 759-61
- 70 - NIXON - BERTINO -
Interrelationships of vitamin B₁₂ and folate in man.
The Amer. J. Med., 1970, 48, 555-61
- 71 - NUTRITION REVIEWS
Alcoholism and folic acid.
1972, 30, 57-60

72 - OMS

Besoins en acide ascorbique, vitamine D, vitamine B₁₂, acide folique et fer.

Séru. Rapp. Techn., 1970, 452

73 - PIEDNOIR F. -

Anémies mégaloblastiques par carence en acide folique due aux antiépileptiques.

Thèse pour le Doctorat en Médecine - CAEN, 1971, 52

74 - PINTO A.V. - SANTOS F. - ALMEIDA A.M. -

Trends of folate and vitamin B₁₂ during pregnancy.

Rev. Invest. Clin., 1973, 25, 2, 153-8

75 - PUJOL M. - MOREL C. - FREYMUTH F. et Coll. -

Les carences en acide folique. Intérêt du dosage microbiologique.

Ouest Médical, 1974, 27, 3, 257-61

76 - LE PRISE P.Y. - BOUTIN J. - MENAULT F. et Coll. -

Carence en acide folique et sclérose combinée de la moëlle.

Sem. Hôp. Paris, 1974, 50, 37-38, 2325-26

77 - RAE G. - ROB B.M. -

Megaloblastic anaemia of pregnancy : a clinical and laboratory study with particular reference to the total and labile serum folate levels.

J. Clin. Path., 1970, 23, 379-91

78 - RAPPE A. -

Le dosage microbiologique de l'activité folate du sérum sanguin.

J. Pharm. Belg., 1971, 26, 1, 59-69

79 - REYNOLDS E.H. -

Anticonvulsivants, folic acid and epilepsy.

The Lancet, 1973, 1376-8

- 80 - REYNOLDS E.H. - MILNER G. - MATTHEWS M. -
Anticonvulsivant therapy, megaloblastic hemopoiesis
and folic acid metabolism.
Quart. J. Med., 1966, 35, 140, 521
- 81 - SCHULLER Ed. -
Le métabolisme de l'acide folique et le FIGLU.
La Presse Médicale, 1965, 73, 24, 1411-3
- 82 - SCHULMAN R. -
The present status of vitamin B₁₂ and folic acid
deficiency in psychiatric illness.
Rev. Ass. Psychiat. Canada, 1972, 17, 3, 205-16
- 83 - SHOJANIA A.M. - HORNADY G. -
Effect of antimicrobial agents on serum folate
assay.
Amer. J. of Clin. Path., 1969, 52, 4, 454-6
- 84 - SIVE J. - GREEN R. - METZ J. -
Effect of trimethoprim on folate - dependant DNA
synthesis in human bone marrow.
J. Clin. Path., 1972, 25, 194-7
- 85 - SMITH D.B. et Coll. -
Folate metabolism and the anticonvulsivant efficacy
of phenobarbital.
Arch. Neurol., 1973, 28, 18-22
- 86 - STOKSTAD E.L.R. - KOCH J. -
Folic acid metabolism.
Physiol. Rev., 1967, 47, 83-116
- 87 - STONE M.L. - LUHBY A.L. - FELDMAN R. et Coll. -
Folic acid metabolism in pregnancy.
Amer. J. Obst. and Gynec., 1967, 638

- 88 STREIFF R.A. - LITTLE A.B. -
Folic acid deficiency as a cause of uterine hemorrhage
in pregnancy.
J. Clin. Invest., 1965 44, 1102
- 89 STREIFF R.A. - LITTLE A.B. -
Carence en acide folique pendant la grossesse.
La Revue du Praticien, 1968, 1, 474
- 90 SULLIVAN L.W. - HERBERT V. -
Suppression of hematopoiesis by ethanol.
J. Clin. Invest., 1964, 43, 11, 2048-62
- 91 TEASDALE P.R. - PEARCE J. -
Comparative and serial assays of folate metabolism
in anticonvulsivant - treated epileptics.
J. Clin. Path., 1972, 25, 721-5
- 92 VANDER WEYDEN M.B. - ROTHER M. - FIRKIN B.G. -
The metabolic significance of reduced serum B₁₂ in
folate deficiency.
Blood, 1972, 40, 1
- 93 VINKEN P.J. - BRUYN G.W. -
Folate deficiency.
Handbook of Clinical Neurology, 7, 553
- 94 WAXMAN S. -
Metabolic approach to the diagnostic of megaloblastic
anaemias.
Med. Clin. of North America, 1973, 57, 2, 315-34
- 95 WAXMAN S. - CORCINO J. - HERBERT V. -
Drugs, toxins and dietary aminoacids affecting
vitamin B₁₂ or folic acid absorption or utilization.
Amer. J. Med., 1970, 48, 599-608

- 96 . WHITEHEAD V.M. - FREEDMAN M.H. - RIVARD G.E. and Coll. -
Response to folinic acid in B₁₂ deficient anaemia.
The Lancet, 1971, 552-4
- 97 . WILLIAMS I.R. - GIRWOOD R.H. -
The folate status of alcoholics.
Scot. Med. J. - 1970, 15, 285-8
- 98 . WILLOUGHBY M.L.N. - JEWELL F.G. -
Folate status throughout pregnancy and in post-
partum period.
Brit. Med. J., 1968, 4, 356-60
- 99 . WOLFF R. -
Le rôle de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique
dans l'hématopoïèse.
La Revue du Praticien, 1966, 16, 14
- 100 . YUSUFJI D. - MATHAN V.I. - BAKER S.J. -
Iron, folate and vitamin B₁₂ nutrition in pregnancy :
a study of 1000 women from Southern India.
Bull. Org. Mond. Santé, 1973, 48, 15-22
- 101 . ZITTOUN J. - JARRET J. - ZITTOUN R. et Coll. -
Le test d'hyperfolatémie provoquée.
Path. Biol. 1973, 21, 2, 179-85
- 102 . ZITTOUN R. - ZITTOUN J. -
Les anémies par carence en vitamine B₁₂ et en acide
folique.
Revue du Praticien, 1970, 20, 4
- 103 . ZITTOUN J. - ZITTOUN R. -
Folate metabolism.
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol., 1972, 17, 139-46

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,

